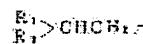
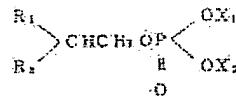


TRANSCUTANEOUS ABSORPTION AGENT

Publication number:	JP61233631 (A)	Also published as:
Publication date:	1986-10-17	JP2540294 (B2)
Inventor(s):	ICHII YUJI; KAMIYA TETSURO; HARA KENJI	
Applicant(s):	KAO CORP	
Classification:		
- international:	A61K8/00, A61K8/11, A61K8/42, A61K8/44, A61K8/49, A61K8/55, A61K8/58, A61K9/02, A61K9/06, A61K9/10, A61K9/70, A61K47/00, A61K47/24, A61Q5/00, A61Q19/00, A61K8/00, A61K8/30, A61K9/02, A61K9/06, A61K9/10, A61K9/70, A61K47/00, A61K47/24, A61Q5/00, A61Q19/00, (IPC1-7) A61K7/00, A61K7/06, A61K9/02, A61K9/06, A61K9/10, A61K9/70, A61K47/00	
- European:	A61K8/55, A61K8/42, A61Q19/00	
Application number:	JP19850074898 19850409	
Priority number(s):	JP19850074898 19850409	

Abstract of JP 61233631 (A)

PURPOSE: To provide the titled agent containing a specific monoalkylphosphoric acid ester and an active drug component, giving high transcutaneous absorbability of the drug component, exhibiting mild action to the skin and mucosa and having high safety. **CONSTITUTION:** The objective agent contains (A) the compound of formula I [R₁ and R₂ are alkyl and the total carbon number of the branched alkyl (formula II) is 8-40; X₁ and X₂ are H, alkali metal, ammonium, mono, di or trialkanol (2-3C) ammonium, mono, di, tri or tetraalkyl (1-4C) ammonium, basic amino acid or morpholine salt] and (B) an active drug component which can be administered by transcutaneous or transmucous absorption. The amount of the compound A is preferably 0.5-30 wt%, especially 1-20 wt% based on the whole agent.; **EFFECT:** A sufficient effect can be attained at a low concentration of the drug component compared with conventional method, and accordingly, the side effect of the drug can be mitigated.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-233631

⑬ Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号	⑭ 公開 昭和61年(1986)10月17日
A 61 K 47/00		6742-4C	
// A 61 K 7/00		7306-4C	
7/06		7417-4C	
9/02			
9/06			
9/10			
9/70			
	6742-4C	審査請求 未請求 発明の数 1 (全 12 頁)	

⑮ 発明の名称 経皮吸収剤

⑯ 特願 昭60-74893

⑰ 出願 昭60(1985)4月9日

⑱ 発明者 一井 雄二 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606-6

⑲ 発明者 神谷 哲朗 宇都宮市元今泉6-5-1 サンコーポ306号

⑳ 発明者 原 健次 宇都宮市水室町1022-53

㉑ 出願人 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

㉒ 代理人 弁理士 有賀 三幸 外2名

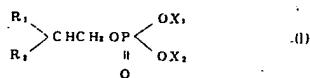
明細書

1. 発明の名称

経皮吸収剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I)



〔式中、 R_1 及び R_2 はアルキル基であつて、
分岐アルキル基 $\overset{R_1}{>} \text{CHCH}_2 \text{OP} < \text{OX}_1$ の炭素累数が8
～10のものを示し、 X_1 、 X_2 は同一若しく
は異なつて水素原子あるいはアルカリ金属、
アンモニウム、モノ、ジ若しくはトリアルカ
ノール(炭素数2若しくは3)アンモニウム、
モノ、ジ、トリ若しくはテトラアルキル(炭

素数1～4)アンモニウム、又は塩基性アミ
ノ酸若しくはモルホリンの塩であることを示
す〕

で被わされるモノアルキルリン酸エステル及
び薬効成分を含有する経皮吸収剤。

3. 発明の詳細な説明

〔技術上の利用分野〕

本発明は、経皮吸収剤に関する。

〔従来の技術〕

薬物の投与方法としては従来から経口投与、
直腸投与、皮内投与等が通常行われており、
中でも経口投与が広く用いられている。しか
しながら、経口投与の場合には胃腸障害、食
欲不振、嘔吐、腹痛等の副作用を惹起すると
ことがあるとともに、その効果を弱めするため

には大量の投与が必要である場合が多いことなどの欠点があつた。

近年、かかる欠点を解消する目的で、この副作用を低下し、薬理効果をより安全に発現することが期待できるものとして経皮投与による外用剤の開発が行われ、製品も上市されている。しかしながら、かかる外用剤における薬効成分の経皮吸収性は未だ不十分な場合も多く、その目的を十分に達成し得ているとは言い難い。すなわち、本来皮膚、中でもその最外層を形成する角質層は体内への物質通過に対する防禦壁としての生理的機能を果たしているものであり、通常の外用剤に使用される基剤単独では配合された薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。そのため、

- 3 -

また、一方では人体の粘膜部位・眼粘膜、鼻粘膜、口腔粘膜、腸粘膜、直腸粘膜などをからの薬理活性物質の吸収を促進させる手段として、剤型の改良、基剤の改良、吸収促進作用を有する化合物の配合などが行なわれてきた。これらの中で剤型の改良、基剤の改良は薬理活性物質のある程度の改良は可能であるが、画期的な改良は期待できず、その研究の中心は吸収促進作用を有する化合物の探索及び応用であつた。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、従来の吸収促進剤は、(1)その吸収促進効果が未だ十分とは言えず、(2)実用的な薬理効果が得られない場合も多くあり、(3)吸収促進剤自体が皮膚刺激性を示したり、

角質層を通しての薬物の透過性を制御し、薬物の経皮吸収性を高める工夫が必要である。

かかる目的でいわゆる経皮吸収促進剤を選別に配合することが一般に行われている。そのような吸収促進剤としては、ジメチルスルホキサイド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチル-m-トルアミドなどのアミド化合物；1-ドテシルアザシクロヘプタン-2-オンなどのアザシクロアルカン-2-オン誘導体；あるいはイソプロピルミリスチート、イソプロピルパルミテート、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアシペートなどのアルニールとカルボン酸のエステルあるいはクロトニル-N-エチル-0-トルイシンなどが公知である。

- 4 -

強力な溶剤としての性質から合成樹脂を腐食して薬剤容器や衣類、器具などから刺激性物質や感作性物質等を溶出することなどのため一般の適応や使用法が制限されるなどの欠点があり、未だ実用性に問題点が残っているのが実情であつた。

一方、粘膜部位からの薬理活性物質の吸収を促進する作用を有する化合物は大部分次の様な欠点、すなわち、(1)吸収促進作用が顎巻でない、(2)吸収促進作用を発現出来る薬理活性物質が限定されている、(3)毒性が高いものが多い、(4)粘膜に対して刺激性を有し、長期間の使用に耐えられないなどの欠点を有し、実用化は困難なものが多いのが実情であつた。

斯くて、従来の経皮吸収促進剤としては

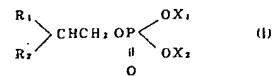
特開昭61-233631(3)

経皮吸収剤の有する欠点がなく、効果成分の経皮吸収性が高く、かつ、皮膚、粘膜に対して安全な経皮吸収剤の開発が望まれていた。

(問題点を解決するための手段)

本発明者は、前記の欠点において経皮吸収剤を重ねた結果、特定のモノアルキルリン酸エステル及び効果成分を含有する経皮吸収剤は、従来の経皮吸収剤の上記欠点がなく、かつ経皮吸収性、安全性の点でも優れたものであると見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、次の式(I)



- 7 -

脛粘膜、口腔粘膜、眼粘膜、直腸粘膜等の粘膜を経由する経粘膜吸収剤をも包含する。

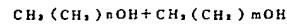
本発明で使用されるモノアルキルリン酸エステル(I)は、例えば次式(II)



(式中、R₁及びR₂は前記と同じ)

で表わされる分岐脂肪族アルコールとオルトリリン酸とを共沸若しくは減圧減圧下に加熱反応せしめ、必要により更に塩とすることにより製造される(特開昭55-64593号)。

また、分岐脂肪族アルコール(II)は、例えば下式に従つてゲルベ反応により製造することができる。

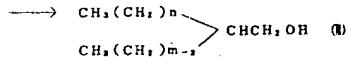


(式中、R₁及びR₂はアルキル基であつて、分岐アルキル基 $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ > CHCH_2- \end{array}$ の樹脂基数が8~40のものを示し、X₁、X₂は同一若しくは異なつて水素原子あるいはアルカリ金属、アンモニウム、モノ、ソ若しくはトリアルカノール(樹脂基2若しくは3)アンモニウム、モノ、ジ、トリ若しくはテトラアルキル(樹脂基1~4)アンモニウム、又は塩基性アミノ若しくはモルホリンの塩であることを示す)

で表わされるモノアルキルリン酸エステル及び効果成分を含有する経皮吸収剤を提供するものである。

本発明において経皮吸収剤とは、角質層を経由する皮膚外用剤の他に、臍粘膜、鼻

- 8 -



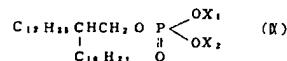
(式中、mは5~19の数、nは1~19の数であつて、かつ、m+nが6~36の数を示す)

(III)式で表わされるゲルベアルコールとしては、例えばダイヤドール18G(三井化成工業製、(III)式中m=8、n=8のもの)などの市販品を用いことができる。

斯くして得られるモノアルキルリン酸エステル(I)としては、分岐アルキル基 $\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ > CHCH_2- \end{array}$ の樹脂基数が8~24のものが好ましく、特に好適なものとして、例えば次のものが挙げられる。

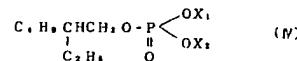
モノオクタルリン酸エステル

特開昭61-233631(4)

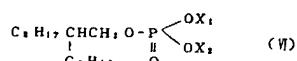


(式中、 X_1 及び X_2 は前記と同じ)

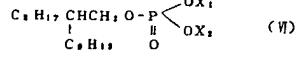
更に本発明で使用されるモノアルキルリン酸エステル(II)としては、既中、塩のものが好ましい。(II)式中、 X_1 あるいは X_2 で表わされるアルカリ金属としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、ルビシウム、セシウム、フランシウムが挙げられる。また、塩を形成する塩基性アミノ酸としては、例えばリシン、アルギニン、ヒスチジン等が挙げられる。このような塩のうち、既中、安定性の点からモノ、ジ若しくはトリアルカノール(炭素数2若しくは3)アノミウム又は塩基性アミノ酸塩が好ましい。



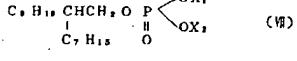
モノヘキサデシルリン酸エステル



モノヘキサデシルリン酸エステル



モノオクタデシルリン酸エステル



モノエイコシルリン酸エステル



モノテトラコシルリン酸エステル

- 11 -

本発明に係るモノアルキルリン酸エステル(II)を併用することによってその吸収が向上し、効果が増進される薬効成分としては、粘液若しくは經粘膜吸収により投与が可能な薬物であれば半に制限されないが、好適なものとして次の薬物を挙げることができる。

(1) 皮膚外用薬物

例えば、アミノ安息香酸エチル、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、サリチル酸メチル、グアイアズレン、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート、ベンザツク、インドメタシン、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸、ブフェキサツク、デキストラン、硫酸ナトリウム、ク

- 12 -

ロタミン、フルフェナム酸プロチル、アラントイイン、アロエ末、イクタモール、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、 β -グリチルレチン酸、ステアリン酸グリチルレチニル、グリチルレチン酸ステアリル、ヒノキナオール等の鎮痛消炎剤；ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、醋酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、ビバル酸フルメタゾン、フルオシノニド、フルオロメソロン、プロピオニ酸ベクロメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンリシン酸ナトリウム、酢酸デキサメタゾン、フルドロキシコルナド、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオニ酸ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ブレドニゾロン、メ

- 13 -

-244-

- 14 -

チルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、プロピオニ酸クロベタゾール、アムシノニド、ハルシノニド、吉草酸酢酸プレドニゾロン、硫酸プロピオニ酸ヒドロコルチゾン等の副腎皮質ホルモン；エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストール、ヘキセストロール等のホルモン剤；フェノール、レゾルシン、サリチル酸、ヘキサクロロフェン、マークニクローム、チメロサール、アクリノール、ヨウ素、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ペニシリンN、ベンザペニシリンG、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、エリスロマ

イシン、フラジオマイシン、硫酸フラジオマイシン、バシトラシン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸カナマイシン、カナマイシン、クロロマイセチン、ポリミキシンB、ニトロフラシン、過マンガン酸カリウム、ホウ酸、ホウ砂、安息香酸、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、イソプロピルメチルフェノール、クレゾール、クロルキシレノール、チモール、パラクロルフェノール、感光素101号、感光素201号、クロラミンT、チアントール、塩化リゾチー

- 15 -

ム、塩酸クロロヘキシシン、グルコン酸クロルヘキシシン、トリクロロカルバニド、3-トリフルオルメチル-4、4'-ジクロロカルバニド、ヘキサクロロフェン等の消毒、殺菌剤；塩酸インナベンジル、ジフェニルイミダゾール、硫酸クレミゾール、ジフェニヒドラン、ラクリル硫酸ジフェニヒドラン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン剤；タリサロピン、ウンデシレン酸、ウンデシレン酸亜鉛、ベンタクロルフェノール、酢酸フェニル水銀、チメロサール、トリコマイシン、トルナフテート、フェニルヨードウンデシノエート、クロトリマゾール、ハロプロジン、パリオチン、ビロールニトリル、シツカニン、ナイスタチン、エキサラミド、シ

- 16 -

クロピロクス・オラミン、硫酸ミコナゾール、硫酸エコナゾール、硫酸イソコナゾール等の抗真菌剤；レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、デヒドロレチノール、エルゴカルシフェロール、dE-α-トコフェロール、酢酸dE-α-トコフェロール、コハク酸dE-α-トコフェロール・ガルシウム、ユビキノン、フイトナジオン、メナキノン、メナジオン、チアミン塩酸塩、チアミン硫酸塩、チアミンリン酸塩、リボフラビン、フライビンモノスクレオチド、リボフラビン硫酸エステル、塩酸ビリドキシン、5'-リン酸ビリドキサール、ジカプリル酸ビリドキシン、ジパルミチン酸ビリドキシン、トリパルミチン酸ビリドキシン、シアノコベラミン、ヒドロ

- 17 -

-245-

- 18 -

キシコバラミン、オキシアデノシルコバラミン、メナルコバラミン、ニコチニン酸、ニコチニン酸アミド、ニコチニン酸ベンジル、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、パントテニルアルコール、ジカルボエトキシパントテン酸エチルエステル、プロピレングリコール、アセチルパントテニルエチルエーテル、パントテニルエチルエーテル、ビオチン、葉酸、コリン、イノシトール、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、ジパルミチン酸アスコルビル等のビタミン剤；酸化亜鉛、カラミン、硫酸アルミニウム、酢酸鉄、次硝酸ビスマス、次没食子酸ビスマス、タンニン酸、塩化銀化ジルコニ

ウム、アラントインクロルヒドロキシアルミニウム、アラントインヒドロキシアルミニウム、アルミニウムヒドロキシクロライド、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化鉄二鉄、カラミン、塩化性臭化アルミニウム、アルミニウムエノールスルホン酸、アルミニウムナフタリンスルホン酸、硫酸銀化アルミニウムカリウム、パラフェノールスルホン酸亜鉛等の收敛剤；ウロカニン酸、4-メトキシケイ酸鉄、2-エトキシエチル、パラアミノ安息香酸エチル、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン等の紫外線吸収剤；エデト酸ニナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メ

- 19 -

タリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属イオン錯離剤；バルビタール、チオベンタール、抱水クロラール、臭化カリウム等の催眠・鎮静剤；クロルプロマジン、レセルビン、クロルジアゼパキンド等の向精神病剤、抗てんかん剤；クロルソキサゾン、レボドバ等の抗パーキンソン病剤；ジギトキシン、ジゴキシン等の強心剤；塩酸プロカインアミド、塩酸プロアラノール、塩酸リドカイン、塩酸インデノロール等の抗不整脈剤；ジビリダメール、亜硝酸アミル、ニトログリセリン、硝酸インソルビド等の抗失心症剤；レセルビン、硫酸グアネチジン等の抗高血圧剤；イクタモール、モクタール、カンフル、チモール、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、塩酸プロ

- 20 -

メタジン、N-エチル-9-クロトノトロイシン等の鎮痙剤；カンタリス、トウガラシチシキ、イクタモール、テレビン油、次没食子酸ビスマス等の引赤発発剤；精製硫黄、次降硫黄、サリチル酸、尿素等の皮膚軟化剤；塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、酢酸アルミニウム、エノールスルホン酸アルミニウム、過ホウ酸ナトリウム等の発汗防止剤、防臭剤；二氫化セレン、臭化アルキルインキノリニウム、ジンクピリテオノン、ビフェナミン、チアントール、カンタリスチシキ、ショウキヨウチシキ、トウガラシチシキ、臭素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、塩化カルプロニウム、塩化アセチルコリン、塩化ビロカルピン、ビタミンA油等の植物用剤；その他、

- 21 -

-246-

- 22 -

プロスタグラミン類等が挙げられる。

(2) 経粘膜投与用薬物

例えれば、アセテルサリチル酸、アセトアミノフェン、アミノビリン、インドメタシン、メブタナノール、イブプロフェン、ベンタゾシン、ナプロキセン、サリチル酸ナトリウム、オキシフェンブタゾン、塩酸チメリシン、フェニラゾン、フルフェナム酸、メフェナム酸、ブレドニゾロン、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、アセトアニリドなどの抗炎症剤；フェノバルビタール、抱水クロラール、シアゼパムなどの低筋痙攣剤；L-DOPA、メビバカイン、クロルプロマジン、レセルビン、クロルジアゼポキシド、クロルゾキサゾンなどの神經用剤；ペニシリン、セファロス

パリン、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、セファトリン、フイリビン、アンフォテリシンB、グラミシシンA、バチトランAなどの抗生素質；5-フルオロクラシル、シクロホスファミド、アスルファン、アタチノマイシン、スルフィソキサゾール、スルファンルアミド、ニトロフラントイシン、パラアミノサリチル酸などの抗悪性腫瘍剤；トリペレナミン、インサイペンジル、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、プロメタジンなどの抗ヒスタミン剤；スルファモメトキシン、スルファメタゾールなどのサルファ剤；ジキトキシン、ジゴキシンなどの強心剤；塩酸プロカインアミド、塩酸プロアノールカ

- 23 -

などの抗不整脈剤；ジビリダモール、重碳酸アミルなどの抗心筋症剤；レセルビン、硫酸グアネカシンなどの抗高血圧剤；ヘパリン、デキストララン硫酸、メントサン硫酸（ヘパリノイド）、コンドロイチン硫酸およびその塩などの多糖類生理活性物質；グルコアミラーゼインヒビター；ブレオマイシン、オオカルテノスタン、L-アスパラギナーゼなどのペプチド型抗腫瘍性物質；トリプシン、キモトリプシン、プロメライン、パライン、プロテナーゼ、ペーオキシダーゼ、ナガーゼ、プロクターゼ、セラカオペアターゼ、セアブローゼ、リソチーム、ストレプトキナーゼ、ストレプトドルナーゼ、アラスミン、クロキナーゼ、テトクロームC、ヒアルロニダーゼ、フ

- 24 -

イブリノリシン、トロンビン、カリシン、カリタレイン、プラスミン、グルコースオキシダーゼ、ターガラクトシダーゼ、フィチエン、デオキシリボヌクレアーゼ、コリンエステラーゼ、プロナーゼ、パンクレアテンなどの酵素剤；カルシトニン、パラトルモン、レフキシン、インスリン、グルカゴン、プロラクチン、アドレノコルチコトロビン（ACTH）、性腺刺激ホルモン、チロトロビン（TSH）、成長ホルモン（HGH）、骨形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、オキシトシン、バソプレシン、抗利尿ホルモン、コヘリン、メラニン前駆物質ホルモン（MSH）、ガストリシン、テトラガストリシン、ベンタガストリシン、セクレチン、パンクリエオサイミン、

- 25 -

-247-

- 26 -

コレシストキニン、サブスタンスP、ゴナドトロビン(HCG)、バジアレシンなどのペプチドホルモン、副腎皮質刺激ホルモン放出因子(ACTH-RH)、卵胞刺激ホルモン放出因子(FSH-RH)、成長ホルモン放出因子(GH-RH)、黄体形成ホルモン放出因子(LH-RH)、プロラクチン放出因子(PR-RH)、プロラクチン抑制因子(PR-IH)、甲状腺刺激ホルモン放出因子(TSH-RH)などのペプチドホルモン放出・抑制因子;ポリリポヌクレオチド、ポリイノシン酸とポリシグノシン酸の錯体、ポリアデニル酸とポリウリシル酸の錯体、ポリデオキシリボヌクレオチドなどのポリヌクレオチド;インスリン分泌活性化蛋白質(IAP)、胰島基性トリペ

シンインヒビター、アンチペイン塩酸塩、ヤモスクチンA、エラスタチナール、ペプチチナA、ポリリシン、ポリオルニチン、ポリエチレニイミン、ポリビニルアミンなどが挙げられる。

本発明の経皮吸収剤には、モノアルキルリン酸エステルが0.5~3.0重量% (以下も同様) で示す)、就中、1~2.0%となるように、また薬効成分はその効果発現の期待度あるいは薬物の種類により限定はできないが、0.01~2.0%となるように配合するのが好適である。更に、モノアルキルリン酸エステルと薬効成分は、重量比にしてモノアルキルリン酸エステル/薬効成分 = 9/1~1/9、就中、7/3~3/7の比率で配合するのが好まし

- 27 -

い。

本発明の経皮吸収剤は、これを皮膚外用製剤として使用する場合には、直接肌に適用する剤型、例えば軟膏剤、ローション剤、スプレー剤、リニメント剤、バスタ剤、バグア剤として適用する他、更に皮膚化粧料、毛髪化粧料、美容洗浄剤等に添加して使用することもできる。

また、本発明の経皮吸収剤は、これを経粘膜投与用製剤として使用する場合には、その一般的な剤型、例えば直腸及び粘膜投与用坐剤、軟膏、ソフトゼラチンカプセル、バグカル酸、舌下錠、点鼻剤、鼻粘膜あるいは口腔粘膜用噴霧剤等の剤型にすることができる、これに更に必要に応じて所要の製剤用錯体、試

- 28 -

形剤等を加え、慣用の方法により製剤化される。

本発明の経皮吸収剤は、これを液剤として使用する場合には、モノアルキルリン酸エステルと薬効成分を水、水-エタノール等の溶媒に懸滴させ、これに超音波の照射やホモジナイザー等の物理的力を用いて攪拌し、均一溶液とすることにより調製される。超音波を用いた場合、モノアルキルリン酸エステル塩の性質上ペシクル溶液となるが、本発明の経皮吸収剤はゲル若しくは液状状態であつてもよく、ペシクル溶液に限定されない。ただし、超音波処理を行なうと、経粘膜投与用成物の粘度が低下し、使用時の取り扱いが容易となり好ましい。

- 29 -

-248-

- 30 -

本発明の経皮吸収剤には、既に必要に応じて、従来公知の経皮若しくは經粘膜吸収作用を有する化合物、例えばエーテル基非イオン界面活性剤、フェニールグリシンのエナミン誘導体、N-アシルコラーゲンペプチド、中鎖脂肪酸のナトリウム塩、サポニン類、グリセロール若しくはゼリグリセロールのエーテル誘導体等を配合することもできる。

〔作用〕

本発明の経皮吸収剤は、深御の経皮吸収性が高く、かつ皮膚及び粘膜に対する作用が弱やかで安全性の高いものである。本発明の経皮吸収剤の高い経皮吸収性はモノアルキルリン酸エステルの吸収促進作用に因るものと考えられるが、その作用機序については未だ

明らかではない。

〔発明の効果〕

本発明の経皮吸収剤は、各配実施例に示すとく、薬物の吸収が促進され、従来と同程度の効果を得るためには、従来品よりも薬効成分の濃度が低くても充分な効果が得られ、併せて薬剤の副作用も軽減することが可能とされた。

〔実施例〕

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例1

ゲルベゼモノオクタデシルリン酸エステル(Ⅰ)のモノアルギニン塩1.0%、サリチル酸メチル5%を秤量し、精製水を加えて100%とする。この混合懸濁物を50℃にて保ち、

- 3 1 -

内容物がゲル状になるまで放置する。さらに、2.6 KHz、100Wの超音波を照射し、サリチル酸メチル外用剤を製造する。

実施例2

実施例1のサリチル酸メチル外用剤の経皮吸収性を次の方法により検討した。体重約2.5kgの雄性白色家兔を背位に固定し、バリカンで腹部を注意深く剃毛し、試料1% (サリチル酸メチル含量50%) を傷のない皮膚約4.8cm²に塗布した。塗布後0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0時間に採血を行なつた。血中サリチル酸メチル含量は、これをサリチル酸に変換した後、高速液体クロマトグラフィーを用いて常法により測定した。その結果を第1図に示す。なお、対照には同量の

サリチル酸メチル軟膏1% (サリチル酸メチル含量50%) を用いた。

第1図に示す如く、本発明品を塗布した場合、对照に比べて血中サリチル酸濃度が高く、モノアルキルリン酸エステル(Ⅰ)の吸収促進作用が認められた。

実施例3

ゲルベゼモノオクタデシルリン酸エステル(Ⅰ)のモノリジン塩5%にニトログリセリン5.0%を加え、これに精製水95%を加えて攪拌すると白濁したゲル状組成物となる。このゲル状組成物を50℃にて保ち2.0KHz、100Wの超音波を照射して粘度を低下させ、ニトログリセリン含有外用剤を製造する。

実施例4

グルベ型モノヘキサデシルリン酸エステル(Ⅶ)のモノアルギニン塩8%に塩酸リドカイン2%を加え、これに精製水90%を加えて搅拌すると白濁したゲル状組成物となる。このゲル状組成物を50℃に保ち、2.5KHz、100Wの超音波を照射して粘度を低下させ、塩酸リドカイン含有外用剤を製造する。

なお、グルベ型モノヘキサデシルリン酸エステル(Ⅷ)($X_1 = H$ 、 $X_2 = H$ のもの)のIRスペクトルを第3図に示した。

実施例5

グルベ型モノドデシルリン酸エステル(Ⅸ)のモノリジン塩10%、インスリン1000国際単位を6%酢酸水溶液2%に溶解したもののエタノール12%、精製水76%を加え、

粘稠な液になるまで搅拌する。次いで40℃に加温し、2.5KHz、100Wの超音波を照射し、インスリンの粘度投与剤を製造する。本品は、そのままで直腸投与剤とするか、あるいはポンプスプレー容器に充填し、鼻腔粘膜投与剤とすることもできる。

実施例6

実施例5のインスリン直腸投与剤の効果を観察を用いて次の方法により検討した。すなわち、24時間絶食させた体重約2.5kgの雄性家兎を背位に固定し、実施例5の組成物を0.25%直腸内に投与した。後肢大脛筋脈にカニニーレを挿入して一定時間毎に約0.2mlずつ採血し、デキストロステックを用いて血糖値を測定し、投与前の血糖値を100mgと

- 35 -

して血糖値の経時的变化を求めた。結果を第1表に示す。なお対照としては、実施例5のグルベ型モノドデシルリン酸エステルモノリジン塩の代りに精製水を用いて製剤化したもの用いた。

第1表

検体	投与前の血糖値に対する変化率(%)					
	15分	30分	45分	60分	90分	120分
对照	-3.4	-6.5	-9.8	-11.2	-8.3	-3.1
本発明	-7.2	-12.0	-17.9	-18.6	-17.1	-11.4

実施例7

グルベ型モノヘキサデシルリン酸エステル(Ⅸ)のモノトリエタノールアミン塩10%、インドメサシン10%を秤量し、精製水を加

- 36 -

えて100%とする。この混合物を50℃に保ち、内容物がゲル状になるまで放置する。さらに2.5KHz、100Wの超音波を照射し、インドメサシン直腸投与剤を製造する。

実施例8

実施例7のインドメサシン直腸投与剤1g(インドメサシン含有量100mg)を体重約3kgの雄性家兎に投与し、血中インドメサシン濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。なお対照にはインドメサシン100mgを含有する市販インドメサシン坐剤を用いた。結果を第2図に示した。

4. 図面の簡単な説明

第1図はサリチル酸メチル外用剤を家兔の

皮膚に塗布した場合の血中サリナム濃度の

経時変化を示す図面、第2回はインドメサシ

ン直腸投与剤を経口投与した場合の血中

インドメサシン濃度の経時変化を示す図面、

第3回は、ゲルペイロモノヘキサデシルリン酸

エステル (N) ($X_1 = H$ 、 $X_2 = H$ のもの) の

IRスペクトルを示す図面である。

以上

出願人 花王石鹼株式会社

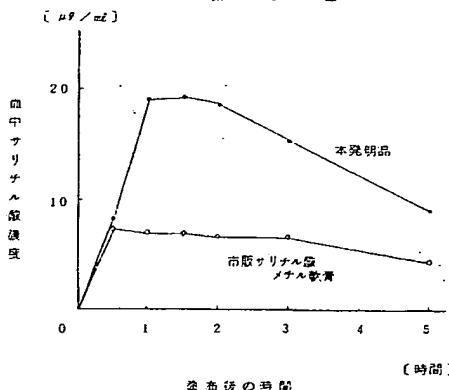
代理人 弁理士 有賀 三 勝

弁理士 高野 登志雄

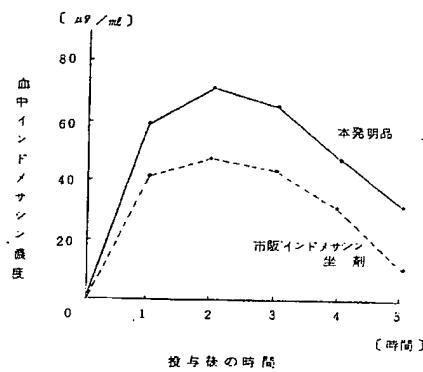
弁理士 小野 伸 天

- 39 -

第 1 図



第 2 図



第 3 図

